UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 30

La Sulfa-Methyl-Diazine dans le Traitement des Suppurations Pleuro-Pulmonaires

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1946

PAR

HENRI LACROIX

Membres du Jury

MM.	TAPIE	Président
	MOREL	
	ANDRIEU	Assesseurs
	GADRAT	
	DARNAUD	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	CALVET
ASSESEUR	LEFEBVRE
Doyens honoraires	BARDIER
	GORSE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS	MM. RISPAL	MM. MOOG	MM. MAURIN
ESCAT	LAFFORGUE	MERIEL	RIBAUT
	ARGAUD	CAUBET	SERR

PROFESSEURS

Anatomie	MM. CLERMONT, VALLOIS
Histologie et Embryologie	N.
Pathologie interne	MOREL
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BOULARAN
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	MERIEL (P.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Matière médicale	VINCENT
Clinique obstétricale	GARIPUY
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale du cancer	DUCUING
Clinique des Maladies des Voies urinaires	FABRE (P.)
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Histoire naturelle	DELAS
Médecine légale et Déontologie	PLANQUES
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU
Anatomie Pathologique	FABRE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique et Maxillo faciale	CALVET

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET
Obstétrique	GUILHEM

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathol. élément. aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Histologie	CALVET
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	MONNIER (P.)
Chimie minérale	BLANC

	MM.
Stomatologie	CADENAT
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie	GARRIC
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Microbiologie	BOUISSET
Clinique de la Tuberculose	MOREL L.
Anatomie	THOMAS LAZORTHES
Parasitologie	GERAUD
Botanique et Cryptogamie	Mme DULOUC-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Médecine expérimentale	GERAUD
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Hydrologie et géologie	ASTRE
Médecine opératoire	RIEUNAU
Médecine Sociale et du Travail	BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Thérapeutique	LASSERRE
Pharmacie galénique	COUTURIER
Bactériologie	DARNAUD

AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Histologie	MAYER
Médecine	DARNAUD GERAUD GADRAT LAPORTE (J.) DARDENNE
Anatomie	LAZORTHES
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD DIEULAFE RIEUNAU DAMBRIN (P.)
Obstétrique	GUILHEM
Physique médicale	MARQUES
Chimie	VALDIGUIE (P.) BLANC
Ophtalmologie	DIODATI
Secrétaire de la Faculté	DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946 N° 30

La Sulfa-Methyl-Diazine dans le Traitement des Suppurations Pleuro-Pulmonaires

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1946

PAR

HENRI LACROIX

Membres du Jury

MM.	TAPIE	Président
	MOREL	
	ANDRIEU	Assesseurs
	GADRAT	
	DARNAUD	Suppléant

IMPRIMERIE SOUBIRON

9, Rue de la Poste

TOULOUSE

1163

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

La Sulfa-Methyl-Diazine dans le Traitement des Suppurations Pleuro-Pulmonaires

A MON PERE

A MA MERE

A MA SOEUR

A MA FIANCEE

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE
le Docteur Louis LACROIX

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE
le Professeur Maurice NICLOUX
Professeur de Chimie biologique
à la Faculté de Médecine de
STRASBOURG

A LA MEMOIRE DE MON ARRIERE GRAND-ONCLE
le Professeur Philippe RICORD

A TOUS LES MIENS

A MON JURY DE THESE :

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean TAPIE

Professeur de Clinique Médicale

Nous gardons de son enseignement et de sa bienveillance un souvenir profondément reconnaissant. Il nous fait l'hònneur d'accepter la Présidence de notre Jury de Thèse. Qu'il veuille bien croire à toute notre gratitude.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur Louis MOREL

Professeur de Médecine Légale et de Déontologie à la Faculté de Toulouse

Monsieur le Professeur ANDRIEU

Professeur d'Hygiène, de Bactériologie et de Médecine Sociale à la Faculté de Toulouse

Monsieur le Docteur GADRAT

Médecin des Hôpitaux, Chargé de Cours à la Faculté

Monsieur le Docteur DARNAUD

Chargé de Cours à la Faculté

AU DOCTEUR LAPORTE, Chef de Clinique à la Faculté,

dont les conseils et les encouragements nous ont été d'un précieux secours. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE

A TOUS MES AMIS DISPARUS ET VIVANTS.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

CHAPITRE I : ABCES DU POUMON - Rappel clinique et thérapeutique -
- action de la sulfa-méthyl-diazine -

CHAPITRE II: PLEURESIES PURULENTES - Rappel clinique et thérapeutique -
- action de la sulfa-méthyl-diazine -

CHAPITRE III: LA SULFA-METHYL-DIAZINE - Constitution chimique -
- toxicité et tolérance
- circulation dans l'organisme
- activité
- indications cliniques.

CHAPITRE IV: OBSERVATIONS (Service de Mr. le Professeur TAPIE) -
- abcès aigus
- abcès chroniques
- suppurations pleuro-pulmonaires.

CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Il peut paraître à première vue difficile de réunir sous un même titre le traitement médical des suppurations pulmonaires et celui des suppurations de la plèvre. Le traitement d'une pleurésie purulente évoque avant tout l'idée d'une intervention chirurgicale : dans quelles conditions et à quel moment doit-on pratiquer la pleurotomie? Celui d'un abcès du poumon, collection située plus ou moins profondément dans le parenchyme pulmonaire, d'une part parce que cette collection est souvent peu accessible au bistouri, d'autre part parce qu'elle possède un moyen naturel de drainage : la bronche, évoque plutôt l'idée d'un traitement médical.

En réalité, bien que dans la pleurésie purulente le traitement chirurgical reste le traitement de choix, et qu'en général on ne puisse éviter de pratiquer une pleurotomie, on doit constater les progrès du traitement médical depuis l'apparition des sulfamides. Dès 1933, TIXIER & ECK rapportèrent de nombreuses observations de pleurésies purulentes à streptocoques ponctionnées et guéries sans opération par l'absorption de deux à trois grammes par jour de sulfamido-chrysoïdine ou d'amino-phényl sulfamide. Plus récemment la pénicilline administrée par voie générale et surtout localement permit d'obtenir des résultats très encourageants.

On est donc loin de se trouver désarmé devant une pleurésie purulente toujours justiciable d'un traitement chirurgical, parfois d'un traitement médical, pouvant à lui seul dans quelques cas amener la guérison.

On ne saurait en dire autant de l'abcès du poumon, affection dont le traitement chirurgical reste plus délicat, la pneumotomie elle-même, l'intervention la plus rationnelle, ne s'adressant qu'à une catégorie bien déterminée d'abcès et d'ailleurs rarement rencontrés : les abcès subaigus ou chroniques, uniques, bien localisés, superfi-

ciels, à paroi souple. Quant au traitement médical on ne peut souvent que constater son impuissance. Les dérivés sulfamidés employés jusqu'ici n'ont pas rempli les espérances que l'on avait fondé sur eux, bien que les germes en cause dans l'abcès du poumon soient les mêmes que ceux rencontrés dans les pleurésies purulentes et le plus souvent sensibles aux sulfamides. Le traitement médical de l'abcès du poumon ne sert donc bien souvent qu'à masquer une attitude purement expectative. Il est d'ailleurs difficile d'attribuer une guérison à la thérapeutique employée, plus de la moitié des cas d'abcès du poumon récents évoluant spontanément vers la guérison. D'autre part, il est presqu'impossible d'agir sur un abcès chronique, même unique et bien collecté, a fortiori sur une pyo-sclérose, par des moyens médicaux. Or, sur ce dernier point, nous le verrons par la suite, la sulfa-méthyl-diazine semble réaliser un progrès très net sur les autres thérapeutiques en général et sur les autres dérivés sulfamidés en particulier. Notons en passant que la pénicilline se montre peu active dans l'abcès du poumon lorsqu'elle est employée par voie générale, la méthode par injection intra-bronchique restant l'apanage d'un spécialiste entrainé.

En résumé, on peut donc dire que si'il existe un traitement chirurgical et un traitement médical efficace de la pleurésie purulente, il n'existe pour l'abcès du poumon qu'un traitement chirurgical limité à un petit nombre d'indications, et un traitement médical que l'on peut considérer comme bien souvent inopérant.

Pourtant dans de nombreux cas cliniques il serait intéressant de pouvoir agir médicalement à la fois sur une lésion pulmonaire et sur une lésion pleurale. Les pathologies pulmonaires et pleurales sont étroitement intriquées et cela est vrai pour les suppurations, non seulement parce que certaines pleurésies purulentes sont difficiles à distinguer de l'abcès du poumon (c'est le cas de la pleurésie inter-lobaire), non seulement en raison d'une communauté d'évolution : la vomique, mais surtout parce que suppuration pulmonaire et suppuration pleurale bien souvent se trouvent associées. Dans ce cas, la guérison de l'un des deux éléments dépend de la guérison de l'autre ; en d'autres termes on conçoit, en cas d'abcès du poumon associé à

une pleurésie purulente, combien il est important d'agir sur l'élément pulmonaire pour venir à bout de l'élément pleural.

Après un rappel clinique, évolutif et thérapeutique des abcès du poumon et des pleurésies purulentes, nous situerons la sulfa-méthyl-diazine par rapport aux autres dérivés sulfamides déjà existants, nous examinerons brièvement les résultats obtenus expérimentalement, puis nous essayerons de montrer par quelques observations pourquoi il nous semble que la sulfa-méthyl-diazine constitue un progrès réel, tant dans le traitement des abcès du poumon récents, que dans celui des abcès passés à la chronicité et même des vieilles suppurations pulmonaires où l'on peut espérer de nettes améliorations. Nous montrerons les résultats remarquables obtenus dans les suppurations mixtes, à la fois pulmonaire et pleurale, où la pénicilline "in loco" venait à bout de l'élément pleural tandis qu'en même temps la sulfa-méthyl-diazine guérissait l'élément parenchymateux.

CHAPITRE I

ABCES DU POUMON

Rappel clinique et thérapeutique
Action de la Sulfa-méthyl-diazine

Sous le nom d'abcès pulmonaire on distingue, d'après SERGENT "un foyer de suppuration collecté dans une cavité néo-formée creusée dans le poumon par une inflammation aiguë". Cette définition élimine les cavernes tuberculeuses, le cancer et le kyste hydatique suppurés les foyers miliaires de broncho pneumonies suppurées et les dilatations bronchiques non compliquées de suppuration de voisinage.

Ainsi défini, on doit distinguer au point de vue *étiologique* deux grandes classes d'abcès : les abcès primitifs, qui surviennent sans cause apparente, ou qui surviennent après quelques phénomènes généraux banaux qui ne permettent pas d'invoquer une étiologie précise, et les abcès secondaires dans lesquels on retrouve une étiologie précise. C'est le cas des abcès survenants après une opération (abdominale, rhino-pharyngée, ou buccale) - après une affection pulmonaire (pneumonie, infection aigue consécutive à l'introduction d'un corps étranger dans l'arbre bronchique) - après une dysenterie amibienne (dans le cas d'un abcès du foie s'ouvrant dans le poumon). Enfin se pose la question des abcès bronchectasiants et des dilations bronchiques abcédées.

Au point de vue *bactériologique* la distinction entre "abcès simples à pyogènes" et "abcès putrides" repose sur un critère olfactif, les premiers étant dûs au pneumocoque, au streptocoque plus rarement à l'entérocoque ou au staphylocoque ; les seconds étant dûs aux anaérobies dont la virulence semble être le plus souvent atténuée et aux spirochetes qui paraissent jouer le rôle principal. Pratiquement, les abcès malodorants sont la règle ; d'ailleurs

il semble qu'ils soient aussi sensibles à cette nouvelle thérapeutique que les autres. On est frappé de l'action immédiate de la sulfa-méthyl-diazine sur ce caractère de l'expectoration qui dès les premières doses perd sa fétidité.

Au point de vue clinique un abcès du poumon débute le plus souvent comme une pneumopathie banale, et à cette période le diagnostic n'est pratiquement jamais porté. C'est l'apparition de la vomique, en général abondante et fétide, mais parfois peu abondante et non fétide, qui fait soupçonner l'abcès et pratiquer une radiographie. Or, celle-ci n'est pas toujours significative, et l'image hydro-aérique classique est loin d'être constante ; bien souvent on ne distingue sur le cliché qu'une zône d'opacité plus ou moins étendue. Quant à l'examen physique il se montre particulièrement décevant : aux signes cavitaires classiques se substituent le plus souvent soit des signes de bronchite banale, soit des frottements pleuraux, des signes pseudo-pleurétiques un foyer de congestion etc. La vomique reste donc le meilleur critère, c'est sa constatation ou sa présence certaine dans l'anamnèse qui permet de porter le diagnostic d'abcès du poumon lorsqu'on est en présence d'une lésion parachymateuse. Cependant, il y a lieu d'éliminer le cancer pulmonaire, bronchique ou médiastinal accompagné de gangrène parachymateuse, les pseudo-vomiques des tuberculoses ulcéreuses ou des dilatations des bronches primitives. Enfin on a souvent à hésiter entre la pleurésie inter-lobaire et l'abcès du poumon ; il semble que, contrairement à ce que l'on observait autrefois l'abcès du poumon soit plus fréquent que la pleurésie.

Mais c'est avant tout l'évolution de l'abcès du poumon abandonné à lui-même qui nous intéresse, car elle permet de formuler quelques critiques générales applicables à toute thérapeutique de l'abcès du poumon.

Il est un fait sur lequel on ne saurait trop insister, c'est que, dans bon nombre de cas, l'abcès du poumon est une affection spontanément curable : les statistiques (ROUBIER 1936 - DEZANCON, AZOULAY et DEMMAL . 1936) montrent que dans plus de la moitié des cas l'abcès du poumon évolue vers la guérison, spontanément ou sous l'influence d'une thérapeutique médicale (il est souvent difficile de se

faire une idée à ce sujet). D'autre part, il est impossible au début d'un abcès du poumon, de prévoir quelle sera sa forme évolutive. Tel abcès au début bruyant, accompagné d'une vomique abondante et de signes généraux intenses guérira rapidement, tel autre au début insidieux, sans forte fièvre, avec quelques crachats nauséabonds, passera à la chronicité et se montrera insensible à la thérapeutique. Il est donc difficile d'affirmer qu'un médicament a agi parce que l'évolution se fera vers la guérison ; cependant la chute brusque de la température après l'administration des premières doses, la disparition de la fétidité de l'haleine et de l'expectoration avec relèvement rapide de l'état général dans les cas graves, la diminution rapide du nombre des crachats, permettent de penser que la thérapeutique s'est montrée active.

Telles sont les réserves à faire en ce qui concerne l'abcès aigu. Mais il n'en est pas de même en ce qui concerne le deuxième stade de l'abcès du poumon : l'abcès passé à la chronicité, véritable infirmité qui se montre en général peu sensible aux thérapeutiques habituelles.

En effet, lorsque l'abcès a dépassé son deuxième mois d'évolution il va passer à la chronicité. A ce moment, il peut, soit conserver son aspect primitif d'abcès enkysté et limité, soit se compliquer de sclérose pulmonaire ou de bronchectasies secondaires. C'est alors la "pyo-sclérose" de COQUELET, infirmité pénible s'accompagnant d'une expectoration continuelle et fétide, parfois d'hémoptysies, très peu sensible aux thérapeutiques médicales, difficilement curable par la chirurgie, parfois améliorable par la bronchoscopie. Dans cette forme on pourra juger à peu près certainement de l'action d'un médicament, et ici la sulfaméthyl-diazine marque un grand progrès sur les autres médications en offrant à ces malades si non une guérison complète et définitive, du moins, de très longues périodes d'accalmies (certains de nos malades sont partis cliniquement et fonctionnellement guéris) où l'apyrexie est totale et l'expectoration presque complètement tarie. Ainsi on peut éviter les dangers et les incertitudes d'une opération chirurgicale qui dans ces cas là se grève d'une lourde mortalité (Observation 6 à 7). Notons qu'on ne doit pas compter alors sur de grandes régressions des signes radiologiques.

Enfin l'abcès du poumon peut aboutir à la mort, soit par septicémie, soit par extension locale.

Il nous reste à dire quelques mots de l'*évolution radiologique*. Dans le premier cas envisagé l'abcès évolue vers la guérison : si cette guérison est réelle, l'image hydro-aérique, où l'opacité correspondant à l'abcès, disparaît complètement et on doit assister au nettoyage radiologique presqu'intégral. Il ne subsiste plus qu'une petite image cicatricielle linéaire ou une zone de sclérose rétractile limitée. Dans le deuxième cas, l'abcès passe à la chronicité, c'est-à-dire au bout de deux mois l'image radiologique persiste inchangée ou presque.

Cette évolution radiologique est intéressante, car grâce à la sulfa-méthyl-diazine certains abcès du poumon ont été améliorés d'une façon telle qu'on aurait pu croire à une évolution de l'abcès vers la guérison. Or, chez certains de ces malades, l'apyrexie, le relèvement de l'état général, la disparition de l'expectoration contrastaient curieusement avec la persistance de signes radiologiques importants. Quelques-uns ont quitté le service se sentant pratiquement guéris. Lorsqu'on revoit quelques mois plus tard ces malades en radioscopie on constate souvent que les signes fonctionnels et généraux continuent à être absents ou très discrets et compatibles avec une vie normale, alors que les signes radiologiques persistent et que le nettoyage ne se fait que très lentement. C'est le cas d'une de nos malades dont nous citons l'observation plus loin (Observation 5) que nous avons revue très récemment en radioscopie. Cette malade a suivi pendant deux mois un traitement d'entretien combiné (sulfa-méthyl-diazine et stovarsol) elle mène une vie absolument normale si ce n'est une très légère expectoration non fétide, son état général est parfait, l'apyrexie est totale. Cependant elle présente encore une très grosse opacité de sa région sous-claviculaire droite ; le nettoyage radiologique se poursuit, mais très lentement.

Enfin lorsque la maladie évolue vers la pyosclérose l'image se remanie sans cesse et se surcharge d'ombres nouvelles. La guérison de telles formes, est impossible, et même au cours de sensibles améliorations on n'obtient pas de grandes régressions des signes radiologiques.

Nous venons de voir quels sont les moments où l'on peut mettre en oeuvre le traitement médical au cours de l'évolution clinique et radiologique de l'abcès du poumon. Rappelons brièvement quels sont les moyens dont on disposait avant la sulfa-méthyl-diazine pour mettre en oeuvre ce traitement.

TROUSSEAU pensait qu'on ne pouvait avoir d'action sur un abcès constitué du parenchyme pulmonaire et se contentait du traitement des pneumopathies aiguës graves. Jusqu'à LAENNEC l'abcès du poumon reste d'ailleurs une affection rare ; la pleurésie inter-lobaire apparaît beaucoup plus fréquente. "Sur plusieurs centaines d'ouvertures de péri-pneumonies faites dans un espace de plus de vingt ans, disait LAENNEC, il ne m'est pas arrivé plus de cinq ou six fois de rencontrer des collections de pus dans un poumon enflammé".

Dans la période moderne l'abcès du poumon a vu augmenter sa fréquence d'une façon incontestable, et, on comprend tout l'intérêt qu'il y aurait à posséder un médicament vraiment actif et une thérapeutique bien établie. Nous n'insisterons pas sur la question de savoir s'il y a lieu, pour expliquer cette augmentation de fréquence, d'invoquer l'apparition de causes nouvelles ; nous nous bornerons à constater un fait qui paraît indiscutable et réel et non lié à l'apport de la radiologie ou d'observations anatomo-cliniques plus attentives. Nul doute cependant que les recherches bactériologiques, les nouvelles méthodes radiologiques, permettent à l'heure actuelle de suivre de façon beaucoup plus minutieuse et précise l'évolution d'un abcès. De plus la thérapeutique moderne s'est enrichie de méthodes nouvelles que nous rappelerons brièvement.

Si l'on excepte la thérapeutique symptomatique banale de la dyspnée, de l'asthénie, plusieurs médicaments ont été employés dans l'abcès du poumon.

L'émétine d'abord, qui, si elle entraîne la guérison d'un abcès du poumon ne peut suffire à faire affirmer sa nature amibienne car l'émétine semble avoir agi sur quelques abcès banaux ne relevant pas de l'amibiase. Son action est des plus inconstante en dehors de ses indications spécifiques.

Les Arseno-benzenes qui agissent peut-être contre les spirochetes dans les abcès gangréneux.

Le sérum anti-gangréneux.

Les vaccins : soit l'auto-vaccin préparé avec les crachats du malade, soit les stock-vaccins utilisés dans les pneumopathies aiguës.

Il existe également une médication antiseptique susceptible de donner de bons résultats, notamment le benzoate de soude à 20% injecté par voies intra-veineuses. L'alcool (à 20% ou à 33%) également par voie veineuse avait semblé donner au début d'excellents résultats, mais cette méthode n'apparaît plus à l'heure actuelle que comme une méthode simplement adjuvante et de valeur discutable.

Comme antiseptiques généraux et respiratoires signalons la teinture d'ail, la trypaflavine, l'hyposulfite de soude en injection intra-veineuse, l'huile eucalyptolée parfois dangereuse en raison des abcès qu'elle peut créer chez des malades déjà infectés.

Enfin disons que la chimiothérapie (46 RP - 1162 F-693) était souvent appliquée dans le traitement de l'abcès du poumon, mais sans grand résultat semble-t-il, ce qui augmente encore l'intérêt des résultats obtenus par la sulfa-méthyl-diazine, nouveau dérivé sulfamidé.

Ne nous occupant ici que du traitement médical nous ne ferons que citer :

La bronchoscopie, méthode discutée, qui pour SERGENT n'aurait qu'un effet palliatif, pour d'autres serait une méthode adjuvante de la thérapeutique médicale ou préparant à une intervention chirurgicale. Cette méthode est surtout intéressante actuellement en raison de la possibilité d'injection de pénicilline "in loco".

Le pneumothorax artificiel aux indications très limitées, et toujours dangereux en raison de l'infection possible de la plèvre.

La phrénicectomie réservé aux abcès de la base.

La thoracoplastie qui ne s'applique qu'aux abcès bien drainés et chroniques du lobe supérieur D.

La pneumotomie qui ne s'applique qu'aux abcès chroniques, bien localisés, superficiels, à paroi souple.

La pneumectomie grevée d'une lourde mortalité et d'importantes séquelles post-opératoires.

On peut dire en conclusion que dans le cas d'un abcès aigu et récent on doit systématiquement rejeter le traitement chirurgical, appliquer le traitement médical, parfois discuter l'utilité d'une bronchoscopie. Dans les abcès chroniques récents, on peut encore espérer l'action du traitement médical, beaucoup plus actif qu' auparavant semble-t-il depuis la sulfa-méthyl-diazine, surtout tant que les six premières semaines ne sont pas écoulées. Au delà, on peut discuter l'utilité de la bronchoscopie et du traitement chirurgical. Quant aux abcès anciens et à la pyosclérose leur pronostic est sombre, et bien souvent on doit se contenter d'une méthode palliative. La sulfa-méthyl-diazine semble agir nettement sur la courbe des crachats et de la température et donner d'importante rémission (Observation 5, 6 à 7).

CHAPITRE II

PLEURESIES PURULENTES

Rappel clinique et thérapeutique
Action de la Sulfa-méthyl-diazine
Association à la pénicillothérapie

Nous serons plus bref sur cette question puisque la pleurotomie est et reste le traitement de choix. Si beaucoup de nos malades atteints de pleurésies purulentes ont été traités par la sulfa-méthyl-diazine c'était dans le dessin d'agir sur l'élément parenchymateux associé tandis que l'on pratiquait simultanément de la pénicilline "in loco". Des résultats remarquables ont été obtenus par cette méthode et il a suffi dans de nombreux cas d'une pleurotomie "a minima" complémentaire pour amener la guérison complète de la pleurésie purulente. La sulfa-méthyl-diazine apparaît donc ici comme une précieuse méthode adjuvante, mais il est bien évident que l'administration "per os" de sulfa-méthyl-diazine ne saurait suffire à elle seule pour tarir une pleurésie purulente. Tout au plus peut-on espérer se passer de l'intervention par les ponctions répétées et l'emploi de la pénicilline.

Rappelons brièvement les conditions étiologiques de la pleurésie purulente : si on élimine les cas d'hémothorax traumatiques suppurés c'est pratiquement toujours une lésion pulmonaire qui inocule la plèvre. Il s'agit soit d'une pneumonie (empyeme à pneumocoques) soit d'une broncho pneumonie grippale (empyeme à streptocoques), soit d'une gangrène pulmonaire et la pleurésie peut être putride (anaérobies et spirochetes). D'autre part un fait demeure établi : la nécessité d'attendre l'extinction complète du processus pulmonaire avant d'intervenir : on voit donc l'intérêt majeur qu'il y a à agir efficacement sur le processus pulmonaire. Il est par ailleurs possible que la sulfa-méthyl-diazine agisse également sur l'élément

pleural. Nous voyons toujours étroitement intriqués les phénomènes pulmonaires et pleuraux.

Comme nous l'avons fait pour l'abcès, voyons quelle sera l'évolution spontanée d'une pleurésie purulente. Dans l'immense majorité des cas, de même que l'abcès du poumon, la pleurésie purulente se fera jour vers les bronches, elle s'évacuera par vomique. Mais ce qui la différencie de l'abcès, c'est que ce mode de drainage est toujours insuffisant. Si chez l'enfant la pleurésie à pneumocoques peut aboutir, aidée des ponctions, à la guérison par vomique, chez l'adulte cette éventualité est exceptionnelle.

Il n'est pas douteux cependant que le traitement médical de la pleurésie purulente n'ait fait des progrès appréciables depuis l'apparition des sulfamides. Ceux-ci constituent, avec les ponctions évacuatrices suivies d'injections intra-pleurales modificatrices, et le traitement de l'état général, à peu près tous les moyens médicaux dont on dispose pour agir sur la pleurésie purulente, ou du moins dont on disposait avant la pénicilline. Des cas de pleurésies purulentes guéries par ponctions et ingestion de 693, sans intervention, ont été publiés dès 1935. Ils sont cependant restés l'exception. Actuellement, on peut dire que, grâce à l'association de la sulfa-méthyl-diazine et de la pénicilline (par voie locale ou quelquefois aussi par voie générale) on arrive dans des délais rapides à éteindre le foyer pulmonaire et à détruire les germes dans le pus pleural qui devient un pus stérile. Ceci ne veut pas dire que l'on tarisse ainsi l'épanchement qui bien souvent persiste malgré les ponctions répétées. Mais on prépare le malade à une pleurotomie, qui la plupart du temps n'est qu'une pleurotomie "a minima" alors qu'en l'absence du traitement médical une opération plus importante eut été nécessaire, comme nous le laissait prévoir dans de nombreux cas et avant tout traitement l'abondance de l'épanchement et la gravité de l'état général (Observation XI).

Il est évident que l'examen radiologique revêt ici moins d'importance que dans l'abcès du poumon où il constitue un véritable test de guérison. En matière de pleurésie purulente la guérison peut être acquise alors que l'examen radiographique montrera encore d'importantes séquelles.

Après avoir laissé soupçonner quel pouvait être le rôle de la sulfa-méthyl-diazine au cours de l'évolution d'un abcès du poumon ou d'une pleurésie purulente, nous allons maintenant étudier ce corps isolément, en dehors de toutes considérations cliniques ou thérapeutiques, et pour cela nous allons d'abord le situer par rapport aux autres dérivés sulfamidés qui l'ont précédé, puis nous exposerons sa formule chimique, son degré de toxicité, sa tolérance, la manière dont il circule dans l'organisme, son activité "in vitro" et "in vivo".

CHAPITRE III

LA SULFA-METHYL- DIAZINE

La chimiothérapie a commencé aux colorants acridiniques que les travaux d'EHRLICH avaient mis en valeur : trypaflavine puis plus tard gonacrine, méthane-sulfonate de di-amino acridine, Rivanol, Quinacrine. Plus tard, en 1906, apparurent les colorants azoïques (Moranyl - Pyridium - Néotropine - Mercurochrome) - En 1912 les médicaments de la série quinoléique (optoquine - yatrène - plascoquine - atébrine).

Ce n'est qu'en février 1935 que DOMAGE publiait "Les résultats surprenants qu'il avait obtenus contre les infections à streptocoques à l'aide d'un produit coloré" : le prontosil rouge ou sulfamido-chrysoïdine. A la fin de la même année une autre découverte remarquable était réalisée dans les laboratoires de FOURNEAU à l'Institut Pasteur : l'élément actif du médicament n'était pas le colorant mais une autre partie du composé, un corps soufré : le p-amino-phénylsulfamide, incolore, ou 1162 F. La fabrication de cette sulfamide étant très simple et anciennement connue s'ouvrit dès lors une période de large utilisation de la substance.

Des modifications ont été ensuite apportées à la formule de la sulfamide, soit pour étendre son action à d' autres éléments microbiens, soit pour diminuer la toxicité du médicament. On est parti de la molécule du 1162 F que l'on peut schématiser ainsi : un moyen benzenique portant à l'une de ses extrémités un groupement sulfamidé, et à l'autre extrémité un groupement aminé

SO^2MM^2 - benzène - NH^2

Les dérivations sont introduites soit sur le groupement sulfamide, soit sur le groupement amine.

Sur l'amine aromatique, on obtient les dérivés suivants :

Diazotés : ce sont les azoiques colorés.
Benzyles : c'est le 46 RP.
Formaldéhyde bisulfé:36 RP

Avec le groupe sulfamidé :

Dérivé pyridinique : 693
Dérivé acétylé
Dérivé thiazolé : 2090 RP
Dérivé sulfa-méthyl-thio-diazol : 2145 RP

Rappelons ici que les sulfamides les plus communément employés, mais sans grand résultat, dans l'abcès du poumon sont :

Le 46 RP
Le 1162 F
Le 693
Le 2090 RP

Rappelons également :

- Quelques règles qui sont valables pour toutes les sulfamides :
  Diffusion rapide dans l'organisme (sang, urine, liquide céphalo-rachidien) et pouvoir anti-bactérien en rapport avec le degré de concentration du produit dans le sang, d'où la nécessité de fractionner les doses et de les administrer jour et nuit.
- Les règles générales du traitement sulfamidé :
  Eviter toute fatigue. Boisson abondante. Doses fractionnées absorbées au cours des 24 heures à intervalles égaux. Traitement dégressif ne devant pas se prolonger longtemps.

Contre indications absolues ou relatives à l'emploi de la méthode : manifestations allergiques : asthme, urticaire - ou tares viscérales et surtout hématiques : anémie, hézogénie.

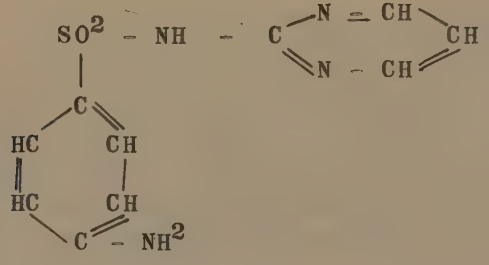
Surveillance médicale étroite, et surtout surveillance de la formule sanguine.

Contre indication absolue des traitement associés d'ordre chimique (or, arsenic, pyramidon, antipyrine - corps renfermant du soufre : Sulfate de soude - arsenobenzenes).

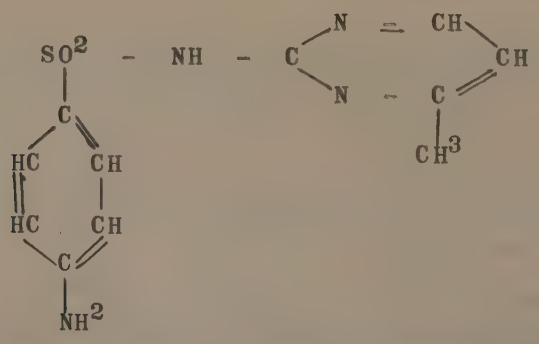
- Les accidents communs à toute cure sulfamidée :
  En dehors de l'agranulocytose et de certaines formes de leucémies responsables des rares accidents mortels, nous ne ferons que citer les accidents immédiats par intolérance, les accidents hématiques (cyanose, anémie), les accidents cutanés, nerveux et viscéraux qui font que tout malade soumis à un traitement sulfamidé doit être surveillé étroitement.

Connaissant maintenant les principales sulfamides qui ont précédé la sulfa-méthyl-diazine voyons comment nous pouvons situer ce nouveau médicament.

La sulfa-pyrimidine- ou sulfa-diazine fut synthétisée en 1940 par ROBLIN. Elle dérive du principe habituel de substitution d'un H du radical sulfamide par un radical diazine



La sulfa-méthyl-diazine, produit très voisin du précédent, s'obtient par l'adjonction d'un radical méthyle sur le noyau pyrimidine. C'est le dérivé monométhylé de la sulfa-diazine, *la sulfa-méthyl-diazine*. C'est elle qui nous intéresse.



La sulfa-diméthyl-diazine est identique au corps précédent mais c'est un radical di-méthyl qui est substitué au lieu d'un radical méthyl.

Les diazines comprennent donc :

La sulfa-pyrimidine ou sulfa diazine, dérivé non méthylé.

La sulfa-méthyl-diazine, dérivé monométhylé, que les résultats expérimentaux ont conduit à retenir parmi les autres dérivés.

La sulfa-diméthyl-diazine, dérivé diméthylé.

TOXICITE & TOLERANCE

La toxicité expérimentale de la sulfa-méthul-diazine apparaît comme faible et nettement inférieure à la toxicité des dérivés mono-méthylé et di-méthyl. Elle est également inférieure à la toxicité des produits classiques tels que le 2090 RP et le 693.

La dose mortelle est, pour une souris de 20 grs de:

300 mgr pour la forme monométhylée (2639 RP)
200 mgr pour la diazine non méthylée ou sulfa diazine (2616 RP)
36 à 100 mgr pour la diméthylée (2633 RP).

Si on prend maintenant comme critère non plus la dose minima pour obtenir la mort de la souris, mais la concentration minima dans le sang pour atteindre ce même résultat chez 50 % des animaux en expérience, on voit que la sulfamidémie tolérée est infiniment plus forte avec le sel sodique de sulfadiazil qu'avec la sulfapyridine ou la sulfathiozol.

Cependant on ne peut établir de parallélisme rigoureux entre la toxicité animale et la tolérance humaine. Chez l'homme la sulfadiazine, dérivé non méthylé, est mieux toléré que la sulfaméthydiazine alors que c'est l'inverse chez la souris.

Ce produit étant bien toléré, il est possible d'employer de grosses doses. Cependant il est nécessaire d'exercer une surveillance rigoureuse sur la formule sanguine et la fonction rénale car c'est avant tout les accidents

rénaux que l'on doit redouter dans l'administration de fortes doses.

A un degré moindre c'est l'oligurie, des hématuries microscopiques, des douleurs rénales, urétérales, ou vésicales. Mais on doit aussi redouter l'anurie, comme nous avons pu l'observer chez l'un de nos malades, anurie dûe sans doute à la cristallisation du produit dans les voies urinaires. L'examen cytologique et chimique du culot urinaire montre qu'il s'agit d'une lithiase sulfamidée à petits cristaux, déterminant une obtruction des tubes urinifères par une véritable bouillie . On doit donc surveiller étroitement la diurèse, la favoriser par d'abondantes boissons aqueuses, associer le bicarbonate de soude qui agira par son action anti lithiasique et solubilisante.En cas d'oligurie ou d'anurie on mettra en oeuvre la thérapeutique classique : eau lactosée, infiltrations lombaires. Dans l'ensemble la tolérance de la sulfa-méthyl-diazine paraît meilleure que celle des sulfamides usuels.Les accidents mineurs : céphalées, nausées, vomissements, ne s'observent que rarement.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

L'expérimentation chez l'animal montre que le produit apparaît rapidement dans le sang : la concentration maxima est atteinte dès la quatrième heure, puis le taux baisse lentement, et le produit est encore décelable à la trentième heure. Dans l'urine le passage est plus lent : 60 % de la dose est éliminée le premier jour,mais au bout du cinquième jour il y a encore assez de produit dans l'urine pour qu'on puisse le doser. Environ 70% de la dose ingérée est ainsi éliminée par le rein. La concentration maxima dans le liquide céphalo-rachidien est atteinte au bout de six heures ; son taux est à peine inférieur à celui du sang.

Chez l'homme il n'en est pas tout à fait de même:

1° - *Après une administration unique,* la concentration dans le sang est supérieure à celle obtenue avec les autres sulfamides. Mais ce qui est intéressant c'est surtout la courbe d'élimination. La plupart des auteurs s'accordent pour affirmer que, pour une dose donnée, la

concentration sanguine optima est plus longue à apparaître mais aussi plus longue à disparaître qu'avec les autres sulfamides. L'ingestion de 8 grs de sulfa-méthyl-diazine permet de retrouver à la cinquième heure 4 milligrammes pour 100 cc de sang, or, ce chiffre est encore le chiffre de la deuxième heure.

2° - *Après administration répétée,* le produit ne s'éliminant que lentement, chaque nouvelle ingestion rehausse la sulfamidémie, et on atteint ainsi des taux de concentration que l'on ne pourrait obtenir avec d'autres sulfamides.

Dans le sang, on peut admettre que les taux de 15 à 20 mgrs pour mille sont courants, mais on peut obtenir des concentrations beaucoup plus élevées (jusqu'à 75 mgrs pour 1.000).

Dans les liquides péritoneaux et pleuraux on peut noter une concentration voisine de la concentration sanguine, mais dans le liquide céphalo-rachidien la concentration n'est habituellement égale qu'à la moitié de la sulfamidémie. Notons que le dérivé sodique par voie veineuse diffuse notablement plus vite, à la fois dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Dans tous les cas d'urgence il devra être employé, associé à la forme per os comme le pratiquent les auteurs américains.

Notons que la forme acétylée, sans action thérapeutique, et de plus toxique, est en moindre grande quantité dans le sang que les autres produits. La faible acétylation explique la faible toxicité.

ACTIVITE

1° - *In vitro,* activité anti microbienne nette sur le proteus vulgaris et le bacillus coli ; sur le pneumocoque, le staphylocoque et streptocoque, effet bactériostatique analogue à celui des autres sulfamides.

2° - *In vivo,* action remarquable dans l'infection streptococcique de la souris. Dans l'infection pneumococcique de la souris les résultats sont positifs puisque 30 % des animaux sont protégés alors que dans les mêmes conditions le 693 reste inactif.

INDICATIONS CLINIQUES

Ce sont les mêmes que celles des autres sulfamides en général. Mais ce sulfamide semble être surtout actif dans les affections à pneumocoques et à staphylocoques.

CHAPITRE IV

QUELQUES OBSERVATIONS de SUPPURATIONS PULMONAIRES ET PLEURALES TRAITEES par la SULFA-METHYL-DIAZINE

Nous suivons le plan que nous nous étions assigné au début et nous citons d'abord quelques observations d'abcès aigus traités par la sulfa-méthyl-diazine.

Voici d'abord deux observations d'abcès qui guérirent parfaitement après l'administration du médicament. On peut ici formuler les réserves déjà faites plus haut : s'agit-il de guérison spontanée ou bien est-ce la thérapeutique qui a agi vraiment ? Dans les deux cas que nous citons notons que des thérapeutiques avaient été employées sans résultat : l'eucalyptine et le sulfarsénol pour le premier, l'alcool intra veineux pour le second. D'autre part la disparition des crachats, l'apyrexie, la reprise de l'état général coïncidèrent exactement avec l'administration de la sulfa-méthyl-diazine. Remarquons également la parfaite guérison radiologique.

OBSERVATION (N° 408 Service du Professeur TAPIE)

Abcès du poumon récent guéri par la sulfa-méthyl-diazine.

M. J... Pierre 30 ans, entré le 2 avril 1943
sorti le 30 juin 1943

On ne signale aucun antécédent pathologique jusqu'à la maladie actuelle. Celle-ci a débuté par une abondante expectoration non fétide consécutive à un état fébrile étiqueté "grippe". Le médecin traitant après un examen radioscopique diagnostique un abcès du poumon du lobe supérieur gauche et institue un traitement à eucalyptine et au sulfarsénol. En l'absence de toute amélioration le malade se fait hospitaliser au bout de deux mois.

Lorsqu'il entre à l'hôpital le 2 avril 1945 le malade se présente comme un sujet légèrement amaigri, affecté d'une toux quinteuse, pénible, ramenant une expectoration abondante et devenue légèrement fétide. L'examen des crachats montre l'absence de bacilles de Koch.

Les signes d'auscultation sont pauvres : à peine quelques râles sous crépitants disséminés, mais sur la radiographie on distingue, au niveau du lobe supérieur gauche, une image cavitaire très volumineuse avec un niveau liquide. La température est à 38°. Le jour de l'entrée le traitement par la sulfa-méthyl-diazine est institué à la dose de 5 grs par jour per os. Jusqu'au 18 avril la dose est maintenue ; le malade reçoit donc en tout 80 grs de sulfa-méthyl-diazine. Le 18 avril la température est à 37° et l'expectoration en voie de disparition.

L'amélioration persiste sans aucun autre traitement. L'expectoration se tarit.

Le 12 juin la vérification radioscopique montre une guérison par sclérose à constitution rapide du lobe supérieur gauche.

L'observation suivante retrace l'histoire d'un abcès du poumon survenu un an après une pneumopathie aiguë et banale, laquelle avait semble-il bien guéri. Cet abcès, rapidement constitué, guérit rapidement par la sulfa-méthyl-diazine.

OBSERVATION N° 2 - (Service du Professeur TAPIE N° 315)

Abcès du poumon guéri par la sulfa-méthyl-diazine.

M. S... Isodore 50 ans, garçon de café entré le 19 Fév.1945
sorti le 5 Av. 1945

A part quelques maladies de l'enfance (rougeole, scarlatine), on ne relève dans l'adolescence du malade aucun antécédent pathologique, si ce n'est des antécédents

avérés d'éthylisme en rapport avec sa profession. Cependant, en 1926, il subit une appendicectomie, et en 1934 un syndrome gastrique douloureux à type ulcéreux se déclare et se termine par une intervention chirurgicale non précisée en décembre 1940.

Le début de la maladie remonte au mois d'août 1943. Le malade accuse une toux légère et quelques crachats hémoptoïques. Dans les jours qui suivent, amaigrissement, asthénie, sueurs nocturnes. Pas de bacilles de Koch dans l'expectoration. En octobre 1943 le malade se fait radiographier. On découvre une image d'opacification du sommet droit avec des travées de sclérose descendant jusqu'au hile et une image cavitaire douteuse dans la zone inter-cleido-hilaire. A ce moment le malade doit interrompre son travail. Au début de l'année 1944 une amélioration spontanée survient qui va se prolonger durant l'année entière.

Le 31 décembre 1944 survient un épisode aigu. Brusquement, point de coté au niveau de la base gauche accompagné d'une dyspnée intense. La température s'élève à 39°. La toux est sèche, mais sans expectoration.

Le 20 Janvier 1945 survient une *vomique*. La température s'élève à 40°. Le malade est couvert de sueur et rejete au milieu de quintes de toux violentes plusieurs verres d'un pus verdâtre et fétide. Les examens bactériologiques montrent une flore microbienne banale. Après la vomique, le malade continue à expectorer mais n'est hospitalisé que le 19 Février.

On se trouve en présence d'un malade pâle et fatigué, fébrile. La température est à 39°. Au niveau de la base gauche l'examen physique montre une sub-natité et une diminution du murmure vésiculaire ; à droite les signes physiques sont peu marqués. A la radiographie on voit à droite une accentuation de la trame pulmonaire avec une image cavitaire sans niveau liquide visible siègeant dans la région inter-cléido-hilaire ; à gauche une opacité étendue de la base remontant jusque dans l'aisselle et surmontée d'images en mailles de filets. La tension artérielle est à 10,5 - 6,5. L'urée à 0,30.

L'expectoration est toujours abondante, purulente.

Le 21 Février, alcool intra-veineux à la dose quotidienne de 10 cc.

Le 28 Février, légère sédation des signes généraux. Baisse thermique légère.

Le 1er Mars, la température remonte. Expectoration hémoptoïque abondante.

Le 2 Mars, la température est à 39° et va osciller entre 39 et 40 jusqu'au 6 Mars.

Le 6 Mars, le traitement à la sulfa-méthyl-diazine est institué à la dose quotidienne de 5 grs.

Le 8 Mars, la température est tombée à 37° ; elle oscillera entre 37° et 38° jusqu'au 21 Mars. Pendant cette période l'expectoration a beaucoup diminuée.

Du 21 Mars au 5 Avril, jour de la sortie du malade, la température se maintient à 37°. Le malade ne crache plus. Il sort cliniquement et fonctionnellement guéri après avoir pris une dose totale de 135 grs de sulfa-méthyl-diazine (5 grs par jour pendant 27 jours).

Le 21 Novembre, le malade revient se faire examiner à la radioscopie ; on note une légère réaction pleurale de la base gauche. Le sinus est comblé. L'image cavitaire a complètement disparu.

L'observation suivante concerne un abcès du poumon constitué après un traumatisme grave (double fracture des membres inférieurs) et guéri par la sulfa-méthyl-diazine.

OBSERVATION N° 3 - (N° 445 Service du Professeur TAPIE)

Abcès du poumon récent guéri par la sulfa-méthyl-diazine.

R... Jean Marie 51 ans, mnoeuvre, entré le 12 Avril 1945
sorti le 21 Août 1945

Ce malade a été admis au mois de février de la même année en chirurgie pour fractures des deux jambes au tiers moyen. Ces fractures ont été réduites, réductions suivies d'immobilisation plâtrée. Trois semaines après cet

accident le malade a vu son état général décliner, sa température monter à 39°, en même temps que survenaient toux, dyspnée et expectoration fétide. Pas de bacille de Koch dans les crachats. L'auscultation fait entendre des râles humides au niveau de la base gauche, et des râles de bronchite diffuse dans les deux poumons.

A l'examen radiologique on voit, au niveau de la base gauche, un gros foyer d'opacité avec en son centre une image hydro-aérique. Un traitement par l'alcool intraveineux est institué mais sans résultats et le 12 avril le malade est hospitalisé salle Notre-Dame.

Le traitement par la sulfa-méthyl-diazine est entrepris le jour même. Du 12 au 30 avril, le malade reçoit 5 grs par jour, soit 95 grs en tout. La température baisse progressivement.

Du 7 Mai au 10 Mai, reprise thermique. Reprise du traitement à raison de 10 grs par jour. Dose totale absorbée : 40 grs.

Le 17 Mai, la température est à 37°. Les jours suivants elle oscille entre 37 et 38°, le malade est très amélioré fonctionnellement. Il ne sort que le 21 Août. Ses fractures lui laissent d'importantes séquelles, mais au point de vue pulmonaire il est cliniquement et fonctionnellement guéri.

Mais bien que l'abcès du poumon aigu et récent puisse guérir rapidement et complètement sous l'influence d'un traitement énergique, on ne doit pas oublier qu'il s'agit là d'une affection redoutable capable de retours offensifs très graves après des périodes d'accalmies qu'on aurait tort de prendre pour des guérisons définitives en l'absence d'un nettoyage radiologique complet. Témoin l'observation suivante.

OBSERVATION N° 4

Abcès du poumon aigu traité par la sulfa-méthyl-diazine et la pénicilline par voie générale. Amélioration transitoire. Décès ultérieur.

Mme D... Hélène, métayère.

Dans les antécédents de cette malade on relève une pleurésie du coté droit en 1930.

Sa maladie débute brusquement le 10 Mai 1945 par de violentes douleurs thoraciques du coté gauche accompagnées de dypsnée, toux, expectoration purulente très abondante, élévation thermique à 39°. Dans les jours qui suivent, bien que l'expectoration reste très abondante, les douleurs diminuent d'intensité et la malade reprend ses occupations habituelles. Cependant, devant la persistance de la température, une radioscopie est pratiquée le 2 Juin qui montre une petite opacité suspendue à la partie moyenne du poumon gauche, nettement hydro aérique avec un niveau liquide. L'examen des crachats révèle l'absence de bacilles de Koch et d'une flore microbienne décelable.

La malade entre à la salle Ste Germaine le 10 Juin. On est tout de suite frappé par la gravité de l'état général, par l'abondance et surtout la fétidité de l'expectoration. L'examen objectif cependant ne révèle rien de précis; la radioscopie nous montre à nouveau l'image hydro-aérique signalée plus haut. L'examen des crachats montre la présence cette fois de nombreux pneumocoques et staphylocoques avec quelques rares streptocoques.

Les 12, 13 et 14 Juin 1945, on pratique des injections intraveineuses de benzoate de soude à la dose quotidienne de 2 grs. On n'enregistre aucune amélioration.

Du 15 au 20 Juin, pénicilline par voie intra-musculaire : 15.000 unités toutes les trois heures jusqu'à concurrence de 615.000 unités. Là encore pas de résultat. La température se relève et monte à nouveau à 39° le 20 Juin.

Le 25 Juin, vomique fétide, de moyenne abondance.

Du 27 au 30 Juin, on injecte quotidiennement 20 cc d'alcool à 33 % par voie intra-veineuse. La température baisse un peu mais l'expectoration continue toujours aussi

abondante.

Le 3 Juillet, une radiographie montre une image hydro-aérique augmentée de volume parfaitement nette, avec un niveau liquide horizontal.

Du 4 au 9 Juillet, 3 injections de 16 cgs de sulfarsénol n'apportent aucune amélioration.

Le 11 Juillet on institue un traitement à la sulfa-méthyl-diazine à la dose de 3 grs par jour. La température baisse rapidement. Le 14 elle est à 37°, l'expectoration diminue considérablement. On interrompt la sulfa-méthyl-diazine le 17, date à laquelle la malade a absorbé en tout 35 grs du médicament. Le 26 une radiographie montre une diminution nette de l'image hydro-aérique.

Cette amélioration se maintient jusqu'au 2 août ; à ce moment la température atteint à nouveau 38°.

Nouvelle cure de sulfa-méthyl-diazine du 3 au 10 Août qui aboutit cette fois à une apyrexie complète avec suppression de toute expectoration. La malade sort le 11 Août 1945 en apparence très améliorée. *Les signes radiologiques sont cependant à peu près inchangés.*

Elle entre à nouveau le 26 Août 1945. Depuis quelques jours son état s'est à nouveau et subitement aggravé; dypsnée, point de coté, toux, expectoration purulente très abondante et très fétide. La radiographie montre une image hydro-aérique au moins aussi étendue que celle observée avant le traitement par la sulfa-méthyl-diazine.

On envisage alors la mise en oeuvre d'un traitement chirurgical mais la malade ne nous en laisse pas le temps : le 2 septembre au matin elle se cyanose brusquement et présente une dyspnée très intense. Le traitement mis en oeuvre (saignée - morphine - tonicardiaque) reste sans action, et vers 15 heures la famille de la malade l'emmène mourante.

Nous envisageons maintenant les abcès chroniques. La première observation concerne un abcès chronique récent, les deux autres des abcès chroniques anciens. Quelle que soit ici la qualité des résultats obtenus on ne peut espérer que des guérisons fonctionnelles et non anatomiques. Il y aura toujours persistance de signes radiologiques sans espoir de "restutio ad integrum".

OBSERVATION N° 5

Abcès chronique récent après une pneumonie traînante (l'abcès ayant sans doute été méconnu au début). Guérison fonctionnelle mais persistance des signes radiologiques.

M. R...Constance, 56 ans, entrée le 7 décembre 1945
sortie le 8 janvier 1946

On ne signale rien d'important dans les antécédents de cette malade.

Le début date du 7 Février 1944 ; il est marqué par une pneumopathie aiguë, de caractère trainant, accompagnée d'une très forte température (41°) qui tient la malade alitée pendant 7 semaines. Aucun cliché n'est pratiqué. Pendant toute la maladie, expectoration verdâtre, épaisse non fétide.

La malade ne se remet pas complètement et on note un deuxième épisode en novembre 1944 qui se prolonge jusqu'en juillet 1945. Durant cette période des poussées fébriles à 39° s'accompagnant d'une recrudescence de l'expectoration alternent avec des périodes de calme. Cependant, l'état général décline peu à peu ; l'eucalyptine intramusculaire reste sans action.

Le 10 Août 1945, troisième épisode que marque une abondante vomique : un litre de pus environ épais et fétide. Depuis, l'expectoration, la température, le mauvais état général ont résisté à tous les traitements et la malade est hospitalisée pour pénicillothérapie.

A son entrée la malade présente un syndrome amphorique typique de la partie moyenne du champ pulmonaire droit, une expectoration abondante et très fétide, que l'examen révèle sans bacille de Koch, une température à 38°,5.

L'examen radioscopique et radiographique montre dans la région sous-claviculaire droite une grosse opacité qui semble limitée en bas par la scissure et dans laquelle on distingue une image cavitaire de la grosseur d'une pièce de 5 frs avec niveau liquide. Au-dessous de cette image, une sorte de bande, de cheminée opaque s'étend jusqu'au diaphragme.Un interrogatoire plus précis nous apprend que la malade a passé plusieurs années en Tunisie et on institue un traitement d'épreuve à l'émétine à la dose de 0,80 gr. par jour, traitement qui n'entraine pas d'amélioration mais seulement une légère fatigue générale.

On tente alors le traitement par la sulfa-méthyl-diazine à la dose de 5 grs par jour pendant dix jours. Dès les premières doses, diminution de l'expectoration qui se tarit complètement à la fin de la cure, baisse de la température, reprise de l'état général. Les signes cliniques persistent sous la forme d'une sub-matité et d'une obscurité respiratoire. Avant sa sortie la malade est vue en radioscopie. On note une contraction de l'abcès mais avec persistance de l'image suspecte sus diaphragmatique.

La malade sort le 8 Janvier 1946 munie d'un traitement d'entretien : stovarsol, 0,50 grs par 24 heures, sulfa-méthyl-diazine, 5 grs par jour, dix jours par mois pendant deux mois. Elle est revue en radioscopie le 10 mars 1946. Une ombre sous-claviculaire persiste mais l'image sus diaphragmatique a complètement disparu. La malade expectore quelques crachats non fétides, sont état général est très satisfaisant et permet une activité normale. L'apyrexie est totale.

Sans qu'on puisse parler ici de guérison totale puisque d'importants signes radiologiques persistent (guérison d'ailleurs impossible dans l'abcès passé à la chronocité) on voit la supériorité de la sulfa-méthyl-diazine sur les autres thérapeutiques qui dans un tel cas n'auraient certainement pas permis d'obtenir une sédation aussi complète des signes fonctionnels et généraux.

Nous citons ensuite une observation analogue mais il s'agit d'un abcès passé à la chronicité depuis plus longtemps.

OBSERVATION N° 6 (323 Service du Professeur TAPIE).

Abcès du poumon chronique ancien fonctionnellement guéri par la sulfa-méthyl-diazine mais avec persistance des signes radiologiques.

M... Jean, 56 ans, métayer, entré le 2 Mars 1945
sorti le 24 Avril 1945

Ses antécédents sont sans intérêt mais le malade a déjà été hospitalisé du 19 Février 1944 au 10 Mai 1944.

Son histoire semble remonter au premier février 1944, date à laquelle le malade avale un fragment d'os. Il se met alors à cracher du sang sans ressentir d'autres troubles fonctionnels que des vomissements qui l'obligent à suspendre toute alimentation pendant quelques jours. Puis, alors que les vomissements diminuent, une toux survient, accompagnée d'une abondante expectoration.

Le malade est hospitalisé le 19 Février. Il est dyspnéique et expectore quelques crachats sanglants. L'examen physique ne révèle que des râles de bronchite disséminés, et une sub-matité occupant tout l'hémithorax gauche. La température oscille entre 37 et 38°.

La recherche du bacille de Koch est négative. Dans les jours qui suivent l'état général s'aggrave. La température oscille entre 39 et 40°. Au niveau de la base gauche, zône de matité franche, la ponction ramène quelques centicubes d'un liquide purulent.

Le 5 avril 1944, apparition à la partie moyenne du poumon gauche d'un souffle tubaire, et rejet par expectoration d'une quantité considérable de crachats purulents inodores. Les jours suivants, gargouillements, et râles caverneux. L'expectoration persiste, très abondante, et ne tarde pas à devenir fétide. Une radiographie pratiquée au lit du malade montre une opacité de presque tout l'hémithorax gauche.

Le 7 Mai 1944, le nombre des globules rouges est à 2.100.000. Pendant toute cette période le malade a été traité par l'émétine et la Crysalbine qui semble avoir eu peu d'action. Il sort le 8 Mai peu amélioré.

Il entre de nouveau l'année suivante, le 2 Mars 1945, *c'est-à-dire un an après*. Le malade est moins dyspnéique mais l'état général est resté mauvais. Les signes sthétacoustiques sont sensiblement les mêmes : on note toujours à gauche la présence d'un syndrome cavitaire.

La température oscille toujours entre 38 et 39°. La radiographie montre toujours une opacité diffuse de presque tout l'hémithorax gauche.

Le 7 Mars le traitement à la sulfa-méthyl-diazine est institué à la dose quotidienne de 3 mgr par jour. Le traitement est poursuivi jusqu'au 6 avril. On constate une baisse progressive de la température qui se fixe vers le 1er Avril aux environs de 37°.

Du 10 au 16 Avril interruption du traitement pendant laquelle la température remonte légèrement.

Du 16 au 24 avril, reprise de la sulfa-méthyl-diazine à raison de 3 grs pendant 5 jours et 2 grs pendant 4 jours. La température se maintient cette fois à 37°. Le malade a pris en tout 175 grs de sulfa-méthyl-diazine.

Lorsqu'il sort de l'hôpital, son état général est très nettement amélioré, sa température normale, son expectoration est presque tarie. Contrastant avec cette amélioration fonctionnelle considérable, on note cependant la persistance de signes sthétacoustiques.

Ce malade est revu en octobre 1945. Son image radiologique reste inchangée. Mais l'état général est bon et l'apyrexie se maintient. La guérison fonctionnelle contraste ici nettement avec la persistance des signes radiologiques.

L'observation suivante conserve une pyosclérose avec expectoration abondante et fétide, atteinte très grave de l'état général, qu'il nous fut permis d'améliorer par le traitement combiné méthyl-diazine et pénicilline.

OBSERVATION N° 7 (N° 440 Service du Professeur TAPIE)

Abcès du poumon chronique et ancien amélioré par la sulfa-méthyl-diazine et la pénicilline.

B..., 31 ans, entré le 5 Avril 1945
sorti le 23 Juillet 1945

On relève dans les antécédents de ce malade une bronchite chronique. Il tousse et crache chaque hiver depuis l'âge de 14 ans. En outre, cortico-pleurite pendant son service militaire.

L'histoire de sa maladie remonte à Juin 1944 où il a commencé à expectorer quelques crachats légèrement fétides et striés de sang. Traité, mais sans résultat par l'alcool intra-veineux. 15 jours avant son hospitalisation il a présenté une poussée thermique à 40° ; l'abondance et la fétidité de son expectoration se sont accrues. Il est hospitalisé le 5 avril 1945.

On se trouve en présence d'un sujet très amaigri et fatigué. L'examen révèle une matité occupant presque tout l'hémithorax gauche. Au niveau de la base l'auscultation révèle un souffle tubo-pleural. A la radioscopie, opacité diffuse de toute la base gauche avec peut-être une image cavitaire avec niveau liquide à la partie externe. La ponction pleurale ramène quelques cc d'un liquide trouble dans lequel on distingue des staphylocoques et des streptocoques.

Le 6 Avril le malade est mis à la sulfa-méthyl-diazine ; dose journalière de 5 grs jusqu'au 16 avril. Le malade reçoit donc en tout 65 grs du médicament. Mais le 18 avril la température remonte à 40°, l'expectoration devient plus abondante. Une ponction intra-parenchymateuse au niveau du foyer ramène 5 cc d'un liquide louche et fétide. Par la même aiguille on injecte 10.000 unités de pénicilline (en solution dans du septoplix : 10 cc). Le

21 avril en l'absence de toute amélioration notable, nouvelle ponction et nouvelle injection de 10.000 unités de pénicilline dans les mêmes conditions. La température continue à osciller et l'expectoration persiste avec ses mêmes caractères d'abondance et de fétidité.

Le 26 avril, le traitement à la sulfa-méthyl-diazine est à nouveau institué à la dose de 5 grs par jour et poursuivi jusqu'au 12 mai. Le malade reçoit donc à nouveau 65 grs de sulfa-méthyl-diazine. Le 6 Mai, hémoptysie de petite importance.

Le 16 Mai, recrudescence thermique, expectoration fétide, signes d'auscultation aggravés. On reprend alors la pénicilline à la dose de 200.000 unités par jour, et entre le 18 et le 25 Mai le malade reçoit en tout 1.020000 unités, par voie intra-musculaire et intra-veineuse. Le 25 Mai la température est tombée à 37° et le malade semble amélioré. Mais les signes d'auscultation persistent et le 28 Mai la température remonte rapidement pour atteindre 39° le 29. Le malade est mis au sulfarsénol sans résultats appréciables.

A partir du 6 Juin on reprend la sulfa-méthyl-diazine toujours à raison de 5 grs par jour. Entre le 6 et le 30 Juin la dose totale absorbée est de 110 grs. A cette date la température a de nouveau atteint la normale; elle se maintiendra entre 37° et 37°,5 jusqu'au 23 Juillet jour de la sortie du malade.

Cependant, si la température a cédé, il n'en est pas de même de l'expectoration qui persiste, abondante, mais qui a perdu son caractère de fétidité, ni des signes d'auscultation qui persistent toujours à peu près identiques à eux-mêmes. De même pour les signes radiologiques. Le malade quitte l'hôpital non guéri mais sensiblement amélioré, son amélioration persistant depuis un mois. Il a reçu en tout :

40.000 Unités de pénicilline intra-pleural et intra-parenchymateuse
1.020.000 Unités par voies intra-musculaire et intra-veineuse.

En outre, entre le 6 avril et le 30 juin le malade a pris 240 grs de sulfa-méthyl-diazine.

Chez ce malade dont l'état général était très gravement atteint et qui présentait une véritable pyosclérose, le traitement combiné pénicilline et sulfa-méthyl-diazine a pu, non pas amener une guérison complète, mais permettre de longues périodes d'accalmies pendant lesquelles la température était à peu près normale, l'expectoration non fétide et moins abondante.

Nous allons maintenant voir quelle fut l'action du traitement combiné sulfa-méthyl-diazine et pénicilline dans deux cas de bronchectasies abcédées.

OBSERVATION N° 8

Bronchectasie abcédée ouverte dans la plèvre, guérie par la sulfa-méthyl-diazine per os et la pénicilline intra-pleurale.

R... Henriette, 28 ans.

D Dans les antécédents de cette malade on relève une rougeole et une coqueluche de l'enfance. Depuis une dizaine d'années la malade tousse, crache, a eu plusieurs hémoptysies abondantes sans qu'on puisse jamais déceler dans son expectoration la présence de bacilles de Koch.

Le 16 Septembre 1945 la malade fait un épisode aigu avec température à 40°, point de coté violent sous-mammaire droit, dyspnée intense. La sulfamidothérapie fait baisser la température, l'état général s'améliore, mais le 29 Septembre la malade expectore d'abondants crachats non fétides que l'on interprète comme une vomique fractionnée. Une radioscopie montre alors une opacité importante de la base droite. Pendant un mois la malade continue à cracher abondamment, sa température oscillant entre 37°,5 et 38°. Le 28 octobre elle est hospitalisée.

On se trouve en présence d'une malade pâle, mais non amaigrie, et dont l'état général est satisfaisant. On note cependant un fort hippocratisme digital connu depuis

longtemps de la malade et qui permet de supposer l'existence de lésions pulmonaires congénitales anciennes. La température est à 38°,5. L'examen physique permet de mettre en évidence un syndrome de condensation de la base droite avec réaction pleurale ; l'examen radioscopique montre une importante opacité non homogène de la partie inférieure de l'hémi-thorax droit, au sein de laquelle on aperçoit une image cavitaire avec un niveau liquide. La ponction retire de la plèvre un pus fétide, gris sale, injection in loco de 20.000 unités de pénicilline.

Du 29 Octobre au 16 Novembre la malade reçoit 20.000 unités de pénicilline toutes les 3 heures par voies intra-musculaire. On ne note aucune amélioration immédiate appréciable. Le 31 Octobre, la température est à 39°,5 et une nouvelle ponction pleurale retire à nouveau un liquide fétide. On injecte par la même aiguille 20.000 unités de pénicilline intra-pleurale.

Le premier novembre on institue le traitement par la sulfa-méthyl-diazine per os à raison de 5 grs par jour. Le traitement sera poursuivi jusqu'au 13 novembre pardoses décroissantes, le malade ayant absorbé en tout 30 grs de sulfa-méthyl-diazine. Pendant cette période la température est tombée complètement, la courbe des crachats a cédé d'une façon étonnante, l'état général est amélioré. On est obligé à la date du 13 novembre de cesser le traitement en raison de l'apparition d'une légère éruption morbilliforme que l'on attribue à la sulfa-méthyl-diazine. En outre, des accidents hémoptoïques ont contre-indiqué les ponctions et on a dû cesser de ce fait les injections in-loco de pénicilline.

Le 26 Novembre, légère reprise thermique nécessitant une reprise prudente du traitement. Le malade prend 5 grs de sulfa-méthyl-diazine pendant 2 jours, elle reçoit 20.000 unités de pénicilline par voie générale toutes les trois heures jusqu'à concurrence de 80.000 unités. La température tombe définitivement, l'expectoration cesse, et le 1er décembre on ne voit plus à la radioscopie qu'une ombre de pachypleurite de la base droite, toute trace de niveau liquide a disparu. On peut alors parler de guérison.

Le 1er mars la malade est revue cliniquement. Il n'existe aucun signe physique ni fonctionnel de l'affection qui l'avait amenée à l'hôpital.

Il s'agit donc d'une dilatation des bronches congénitale dans sa forme hémoptoïque sèche dont l'accident actuel peut s'interpréter comme une bronchectasie abcédée avec ouverture secondaire dans la plèvre. Cette malade fut parfaitement guérie par un traitement associant pénicilline et sulfa-méthyl-diazine ; il semble que la pénicilline in-loco fut responsable de la guérison de l'élément pleural, sans pleurotomie, et que l'élément parenchymateux ait été surtout amélioré par la sulfa-méthyl-diazine. Cependant la malade reste porteuse de ses bronchectasies. Le recul du temps nous manque pour juger de la solidité d'une telle guérison bien que le résultat immédiat acquis soit déjà remarquable.

L'observation suivante doit nous inciter à la prudence :

OBSERVATION N° 9 -

Dilatation des bronches abcédées améliorées par la sulfa-méthyl-diazine et la pénicilline mais suivie de rechute.

L. .. 27 ans, manoeuvre.

On ne relève chez ce malade aucun antécédent pulmonaire. Le début de sa maladie remonte au mois d'août 1944 où se situe le premier épisode pulmonaire aigu marqué seulement par un point de coté violent au niveau de la base droite, sans expectoration, et par une légère élévation thermique. L'examen radioscopique montre à ce moment au niveau du lobe moyen droit une opacité triangulaire ; au niveau de la base gauche une opacité arrondie de la grosseur d'une pièce de 2 frs. Le malade n'est à ce moment hospitalisé que 15 jours. Ce n'est qu'en raison de la persistance de son point de coté qu'il se fait à nouveau hospitaliser le 5 janvier 1945 salle St-André. Des tomographies sont pratiques dont on donne l'interprétation suivante "images lacunaires dues à une bronchite obstructive avec emphysème bulleux".

Le malade s'améliore spontanément et le 5 février 1945 une nouvelle radiographie montre un nettoyage radiologique important. Un mois plus tard, le 7 Mars il entre à nouveau Salle St-Sébastien son point de coté est à nouveau intense, une toux quinteuse ramène cette fois des crachats purulents. La température est montée brusquement à 39°. L'auscultation fait entendre de gros râles bulleux à la base droite, quelques râles au niveau de la base gauche. L'examen des crachats montre l'absence des bacilles de Koch. Sur les radiographies on retrouve la large opacité du lobe moyen droit et l'image arrondie de la base gauche. En outre, on note de petites opacités arrondies au-dessus des précédentes. La température reste oscillante, l'expectoration peu abondante et non fétide se modifie peu jusqu'au 11 Août 1945, date à laquelle le malade sort de l'hôpital.

Début novembre 1945 son état s'aggrave à nouveau : l'expectoration augmente brusquement. Le 7 novembre il est hospitalisé salle Notre-Dame. On se trouve alors en présence d'un malade très affaibli et dyspnéique présentant des crises de toux quinteuses ramenant une expectoration très abondante. La température est à 40°. L'auscultation fait entendre des râles humides disséminés dans les deux bases pulmonaires. Des examens répétés de crachats montrent l'absence de bacilles de Koch et la présence de pneumocoques. Les signes radiologiques sont inchangés.

Le 9 Novembre le traitement à la sulfa-méthyl-diazine est institué à la dose de 5 grs par jour per os. Une défervescence s'esquisse mais plusieurs incidents vont survenir : le 12, poussée congestive aiguë des deux bases, polypnée, qui nécessite des injections de camphre. Le 16 la température est de nouveau à 39°, le pouls à 125, le malade est dyspnéique et angoissé. Le 15 au soir on décide d'associer à la sulfa-méthyl-diazine la pénicillothérapie et la gravité de la situation conduit à pratiquer la perfusion intra-veineuse de pénicilline. Le 21, le malade a reçu en tout 40 grs de sulfa-méthyl-diazine par doses décroissantes et 800.000 unités de pénicilline. La défervescence s'est effectuée totalement, l'état général est très amélioré et les signes d'auscultation ont presque disparu. Cette amélioration se maintient quelques jours après l'interruption du traitement, mais le 26, sans raison apparente la température remonte à 38°, et les signes d'auscultation réapparaissent.

Pendant tout le mois de décembre l'état du malade reste stationnaire, la température oscillante entre 37 et 38°, l'expectoration ayant diminué mais subsistant, les signes radiologiques et d'auscultation persistant identiques à eux mêmes.

Le 5 Janvier 1946, nouvelle poussée. La température monte à nouveau à 40° accompagnée de l'aggravation des signes fonctionnels. Un nouvel essai de traitement par la sulfa-méthyl-diazine est tenté et on en administre à nouveau 5 grs par jour per os. Défervescence progressive jusqu'au 15 janvier où la température est de nouveau à 37°. Le malade sort le 20 janvier très amélioré, semble-t-il. Il entre à nouveau au début de mars 1946. La température est de nouveau à 39°, on note un point de coté, une expectoration abondante et fétide. Le traitement médical semble maintenant avoir peu d'action.

Nous envisagerons pour terminer trois cas de pleurésies purulentes où on eut chaque fois à compter avec un important élément parenchymateux, qui furent considérablement améliorées par le traitement médical et guéries soit par simples ponctions répétées soit après une simple pleurotomie "a minima".

OBSERVATION N° 10 -

Pleurésie purulente traitée par la pénicilline et ensuite guérie par la sulfa-méthyl-diazine.

B. ... Blanche, 46 ans.

Cette malade présente quelques antécédents pulmonaires : elle est sujette aux bronchites et d'autre part a eu une pleurite du coté gauche en 1930. Elle n'entre salle Ste-Germaine que le 15 Mai 1945 mais le début de sa maladie remonte au 21 janvier date où elle se fait inciser un panaris de la main droite. Quelques jours après l'intervention, le 30 Janvier, apparaît une algie intense de l'épaule avec état sub-fébrile mais sans modifications extérieures apparentes. A ce moment, ni radiographie, ni ponction. On pense à un rhumatisme et la malade est traitée par le salycylate qui fait disparaître la douleur.

Un deuxième épisode se situe le 10 Février où un important mouvement fébrile se dessine entre 38 et 39°, accompagné d'une profonde altération de l'état général.Puis apparaissent dyspnée intense et toux pénible en même temps que s'installe un état confusionnel. Un foyer pulmonaire se constitue qui se complique rapidement d'une pleurésie gauche. La ponction ramène un liquide purulent où l'analyse révèle du staphylocoque doré.

La malade entre à l'hôpital dans un service de chirurgie salle St-Vincent, le 27 février où l'on constate l'atteinte de l'état général et l'existence du syndrome pleural. Une radiographie montre alors une ombre diffuse homogène, sans niveau, respectant l'extrême sommet et refoulant le médiastin vers le coté droit. Le 10 Mars on pratique une pleurotomie "a minima". Celle-ci, bien que semblant assurer un bon drainage, n'apporte pas d'amélioration sensible : la température persiste et le 16 Mars une nouvelle radiographie ne montre aucune diminution de la quantité de liquide.

Le 23 Mars se situe un troisième épisode marqué par l'apparition d'une vomique de moyenne abondance mais non fétide. On institue alors un traitement sulfamidé : 74 grs en 14 jours par doses décroissantes per os, associé au solu-dagenan par voie intra-musculaire à raison de 1 gr par jour. Un traitement par la pénicilline est également tenté mais à des doses tout à fait insuffisantes : 20.000 unités par le drain et 50.000 en tout par voie intra-musculaire (5 injections de 10.000 réparties de 3 heures en 3 heures). Sous l'influence de ce traitement une légère amélioration se dessine, la température baisse un peu, entre 37 et 38°, l'état général se relève, le liquide s'éclaircit. Cependant, une abondante expectoration persiste. Le drain ne donne plus que très peu.

Le 4 Avril une radiographie montre un épanchement gauche abondant remontant au cinquième espace avec un nouveau supérieur horizontal. Le 15 Avril se situe un quatrième épisode marqué par l'ablation du drain. Une fistule persiste et le liquide s'écoule dans le pansement que l'on doit renouveler fréquemment. Le 9 Avril apparaît une éruption généralisée que l'on attribue aux sulfamides et que l'on traite par l'hyposulfite. A cette époque la température remonte et décrit de grandes oscillations entre 38 et 40°. Le 3 Mai,une

nouvelle radiographie montre la persistance de l'épanchement qui ne semble guère avoir tendance à la résorption et, devant l'absence de toute amélioration, la malade est transférée de chirurgie en médecine. Elle entre Salle Ste Germaine le 30 Mai 1943 où commence le cinquième épisode de sa maladie.

On se trouve en effet en présence d'une malade anémiée, amaigrie, présentant une température oscillante entre 39 et 40° un syndrome pleurétique gauche, et une fistule au niveau du cinquième espace. Une radiographie pratiquée le 31 montre un niveau liquide arrivant au sixième espace avec au-dessous une opacité homogène et au-dessus des opacités diffuses intéressant le parenchyme. Un examen de crachats montre par deux fois l'absence du bacille de Koch. L'expectoration est très abondante (plus de 20 crachats purulents par jour).

Le traitement à la sulfa-méthyl-diazine est institué le 5 juin et sera poursuivi jusqu'au 15 à raison de 5 grs par jour per os ce qui fait en tout 55 grs de sulfa-méthyl-diazine.

L'évolution se poursuit ainsi :

Le 9 Juin, la fistule est pratiquement fermée. La malade fait une petite vomique ; la température continue à osciller. Le 10 Juin, nouvelle petite vomique. Crachats légèrement fétides. Le 11 Juin, la température descend à 38°. Diminution de l'expectoration. Le 13 Juin, la température est au-dessous de 37°, elle s'y maintiendra désormais. Le 14 Juin, expectoration très diminuée (un seul crachat par jour). Le 15 Juin, arrêt de la sulfa-méthyl-diazine. Le 20 Juin, disparition complète de l'expectoration. Le 23 Juin l'examen physique montre une amélioration des signes locaux. Le murmure vésiculaire recommence à passer. Le 26 Juin, une radioscopie montre la disparition complète du liquide à gauche. Cependant un voile diffus subsiste, surtout marqué à la base, et laisse voir un parenchyme présentant des tractus marqués. Le coeur reste dévié à droite ; on note aussi une ascension du diaphragme du coté gauche ainsi qu'un rapprochement des côtes. Le 30 Juin, la malade sort, apyretique et pratiquement guérie, après six mois d'hospitalisation.

Cette observation montre l'action de la sulfa-méthyl-diazine dans un cas grave qui s'était montré rebelle au traitement chirurgical et la thérapeutique sulfamidée banale.

L'observation suivante concerne une pleurésie purulente survenue après cholecystectomie, accompagnée d'une atteinte grave de l'état général, qui guérit parfaitement par le traitement combiné sulfa-méthyl-diazine et pénicilline à la fois générale et locale.

OBSERVATION N° 11 -

V... Aimé, 40 ans, entré le 23 Janvier 1946
sorti le 23 Mars 1946

Pleurésie purulente survenue après une cholecystectomie sulfamido résistante traitée et guérie par la sulfa-méthyl-diazine et la pénicilline.

Dans les antécédents de ce malade on ne relève rien au point de vue pulmonaire. L'histoire actuelle date du début 1945 où le malade commence à souffrir de sa région hépatique. En août 1945 il fait deux crises typiques de coliques hépatiques. Une radiographie permet de porter un diagnostic ferme de lithiase vésiculaire qui aboutit à une cholecystectomie le 27 décembre 1945 sous anesthésie générale à l'éther.

Trois jours après l'opération la température est à 38°. Le 5 Janvier apparaissent du coté gauche des signes d'auscultation. Le 15 Janvier le malade ressent au niveau de la base gauche un point de coté violent en même temps qu'apparaît un syndrome d'épanchement pleural. On institue alors un traitement sulfamidé banal (thiazomide 5 grs par jour). La température continue à osciller entre 38 et 39° et le 18 Janvier le malade expectore quelques crachats hémoptoïques. L'état général est mauvais. Le 22 Janvier le malade est oligurique, on craint des accidents urinaires dûs aux sulfamides et on décide l'hospitalisation dans un centre de pénicillothérapie.

Le malade entre le jour même 22 Janvier. On se trouve en présence d'un malade dont l'état général est mauvais ; son teint est à la fois sub-ictérique et cyanosé, il est très dyspnéique. Il ne tousse ni ne crache. La température est à 39°5. L'examen de la cicatrice opératoire ne révèle rien d'anormal de ce côté : ni rougeur, ni oedème, palpation non douloureuse. L'examen pulmonaire révèle l'existence du côté gauche d'un syndrome typique d'épanchement pleural de moyenne abondance avec abolition du murmure vésiculaire matité hydrique, disparition des vibrations vocales, souffle expiratoire. La sonorité de l'espace de TRAUBE est conservée. Une radiographie montre une opacité diffuse de la moitié inférieure de l'hémi-thorax. La ponction retire un liquide séro-fibrineux. Le culot montre des polynucléaires non altérés, des lymphocytes, peu de cellules endothéliales, la présence d'hématies mais l'absence de germes. La cutiréaction est positive. On se contente au début de pratiquer l'antiseptie urinaire par l'uroformine. Cependant le 27 Janvier une nouvelle ponction retire 10 cc d'un liquide louche et légèrement fétide, épanchement polymicrobien avec présence de nombreux anaérobies. Le 1er février le malade expectore quelques crachats fétides.

Le 4 Février la température se relève brusquement à 40°. Une ponction retire un liquide purulent fétide et on injecte à ce moment in loco 20.000 unités de pénicilline. Le même jour on institue un traitement à la sulfa-méthyl-diazine à la dose de 5 grs par jour per os et on met le malade à la pénicilline à la dose de 20.000 unités toutes les 3 heures par voie intra-musculaire.

Les 5, 6 et 7 Février la courbe thermique baisse à 39, 38, 37°, elle se maintiendra désormais entre 37 et 37°5. Donc action immédiate sur la température. Parallèlement trois ponctions pratiquées les 5, 6 et 7 février ramènent des quantités de liquides variables mais dont la consistance et l'odeur se modifient rapidement. Le 12 Février la ponction ramène encore 400 cc de liquide mais il s'agit d'un liquide fluide, inodore, chez un malade apyrétique. Les 15, 16 et 18 Février des ponctions ramènent une quantité de liquide toujours aussi abondant. Une radiographie montre une opacité dont l'étendue ne semble guère avoir diminuée. Devant la persistance de

l'épanchement, *devenue stérile,* l'amélioration considérable de l'état général du malade on décide de pratiquer un drainage par pleurotomie "a minima". Le malade subit l'intervention ayant absorbé en tout 80 grs de sulfa-méthyl-diazine, et reçu par voie intra-musculaire 3.200.000 unités de pénicilline.

L'intervention a lieu le 26 Février. Le drain donne normalement tandis que la température se maintient à la normale. Le 8 Mars et le 10 injection par le drain de 20.000 Unités de pénicilline.

Le 12, arrêt de l'écoulement. Le 13, ablation du drain. Le 23 le malade est vu à la radioscopie : il présente une persistance d'une opacité sus-diaphragmatique du côté gauche avec immobilisation d'un hémi-diaphragme. Le malade sort le 23 Mars apyrétique et cliniquement guéri.

Citons pour terminer une observation concernant une pleurésie purulente survenue après une pneumopathie aiguë chez un adolescent de 16 ans qui guérit par le traitement médical et les ponctions.

OBSERVATION N° 12

Pleurésie purulente traitée et guérie par le sulfa-méthyl-diazine et la pénicilline locale.

M. F... Jules, 16 ans, étudiant, hospitalisé à Purpan
salle N° 5, Service du Professeur TAPIE
Entré le 7 Février 1946
Sorti le 30 Mars 1946.

Ce malade ne présente dans son passé aucun antécédent pulmonaire. Son histoire remonte au 2 Janvier 1946 où il ressent brusquement pendant un voyage un point de coté aigu, violent, localisé à la base de l'hémo-thorax droit. Il termine avec peine son voyage et s'alite sitôt rentré chez lui. Sa température est à 40°5. Il appelle alors un médecin qui prescrit un vésicatoire. La douleur cesse mais le mauvais état général persiste et le 7 janvier le médecin rappelé constate un foyer de congestion pulmonaire à prédominance pleurale. Le 12 janvier une ponction exploratrice

ramène un liquide citron. La température étant toujours très élevée, à 40°5, le traitement sulfamidé per os institué par le médecin traitant dès le début de la maladie est remplacé par la solu-septazine. Du 13 au 15, défervescence, mais le 16 la température remonte à nouveau. Le 19 le médecin pratique un abcès de fixation. Une ponction reste blanche et on peut alors entendre des râles sous crépitants à la base droite. Le 21 un examen radioscopique montre une opacité siégeant dans la partie moyenne du champ pulmonaire droit, de forme arrondie, sans image liquidienne. A partir du 21 s'amorce une défervescence qui aboutit le 28 à l'apyrexie complète avec nette amélioration des signes d'aulscultation, amélioration que l'on peut attribuer à l'abcès de fixation que l'on incise le 25 et qui donne une abondante quantité de pus. Mais le 29 nouveau clocher thermique qui atteint à nouveau 40°. Le 1er février la solu-septazine est reprise ; à l'auscultation la zone de matité augmente du coté droit avec des râles crépitants et sous-crépitants. Le 5 Février une nouvelle radioscopie montre que la surface intéressée s'est considérablement agrandie ; l'opacité occupe maintenant la presque totalité de l'hémi-thorax droit sans qu'on puisse mettre en évidence une réaction liquidienne. Le médecin traitant décide alors d'orienter son malade vers un centre de pénicillothérapie.

Le 7 Février le malade entre salle TROUSSEAU. Il est pâle, asthénique, et présente des insomnies' L'amaigrissement est important, on note une légère anorexie. La rate est percutable ; les adénopathies inégales et volumineuses. La température est à 38°5, le pouls à 100 et bien frappé. La palpation et la percussion du thorax révèlent les signes classiques d'un épanchement abondant : abolition des vibrations vocales et matité franche au niveau des trois-quarts inférieurs de l'hémithorax droit ; par contre l'auscultation ne montre que l'absence du murmure vésiculaire dans la zone intéressée et l'existence de râles humides à la partie moyenne. Le 7, jour de son entrée une ponction est pratiquée mais qui reste blanche. Le 9, nouvelle ponction également blanche. Le traitement se borne alors à des injections de solucamphre; la température ne dépasse pas 38°5. Une radiographie montre une opacité diffuse des trois quarts inférieurs de l'hémithorax droit, sans signes liquidiens. Le 13, une troisième ponction retire 3 cc d'un pus jaunâtre bien lié qui donne des staphylocoques dorés, en culture. Par la même aiguille

on injecte 50.000 unités de pénicilline locale. Le 15 la température remonte brusquement à 39° et le malade se met à expectorer très abondamment des crachats fétides. Cette vomique suit immédiatement une ponction pleurale qui permet de retirer 36 cc d'un pus non fétide, analogue au pus retiré précédemment, et d'injecter à nouveau in loco 50.000 unités de pénicilline.

Le jour même on institue un traitement à la sulfa-méthyl-diazine à la dose de 5 grs par jour per os. Le 16, une nouvelle ponction reste blanche. Le 17, on assiste à une défervescence brusque : la température baisse à 37°5. Le 18 le malade est apyrétique. Au point de vue local cependant les signes d'auscultation persistent : les râles humides sont toujours perceptibles et la zone de matité n'a guère diminuée ; au point de vue général par contre le malade se sent mieux et l'expectoration est complètement tarie.

Il semble ici que la sulfa-méthyl-diazine ait agi sur l'élément parenchymateux, peut-être responsable des clochers thermiques, et ait permis à la pénicilline d'agir localement sur l'élément pleural. L'apyrexie ne put être obtenue que le jour où la pénicilline locale fut associée à la sulfa-méthyl-diazine par voie générale. Notons cependant le contraste, souvent observé d'ailleurs, entre la sédation brutale et complète (ou presque) de signes fonctionnels et généraux et la persistance des signes locaux. Plus d'un mois après, le 27 Mars, après cessation de tout traitement, on note la persistance de l'apyrexie et du bon état général. Les signes radiologiques ne régressent que lentement.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude clinique il nous reste à formuler quelques conclusions au sujet des nouvelles possibilités thérapeutiques offertes par la sulfa-méthyl-diazine.

Nous formulerons d'abord quelques conclusions générales relatives à la sulfa-méthyl-diazine. Ce médicament comprend toutes les indications de la sulfamidothérapie mais est surtout très actif dans les affections à pneumocoques et à staphylocoques. Des observations de méningites à pneumocoques ont été publiées qui semblent montrer une action vraiment remarquable de la sulfa-méthyl-diazine, action nettement supérieure dans ces affections à celle des autres dérivés sulfamidés.

Les règles générales de tout traitement sulfamidé doivent être observées : précocité - fortes doses - surveillance des émonctoires - surveillance de la formule sanguine.

On observe effectivement :

Une tolérance supérieure[1] non seulement expérimentale mais aussi clinique.

Une toxicité faible.

Une absorption et une élimination plus lente.

Une faible acétylation sanguine.

De fortes concentrations dans le sang et les humeurs, d'où la nécessité de surveiller le rein.

(1) Au moment où nous écrivons ces lignes nous observons un malade qui traité par la sulfa-méthyl-diazine par son médecin traitant à des doses normales, a présenté des lésions cutanées extrêmement graves revêtant par places un aspect pseudo-erythrodermique, en particulier au niveau de la face. Cet accident s'est heureusement terminé mais après nous avoir donné les plus vives inquiétudes.

Les accidents sont peu fréquents et pour notre part nous ne signalerons que quelques cas d'oligurie qui cédèrent rapidement sous l'influence de diurétiques banaux. Ces accidents sont d'ailleurs survenus au cours du traitement de pneumopathies aiguës chez des vieillards débiles ou des sujets tarés chez qui l'intégrité du parenchyme rénal est toujours douteuse. Bien que ceci sorte du cadre de cette thèse signalons également l'action remarquable de la sulfa-méthyl-diazine dans les pneumopathies aiguës, notamment dans les broncho-pneumonies des vieillards et des éthyliques.

En ce qui concerne les suppurations pulmonaires il ressort de l'étude clinique que nous avons faite et de nos quelques observations :

- que dans l'abcès aigu et récent la sulfa-méthyl-diazine semble agir immédiatement entraînant souvent dans des délais rapides l'apyrexie et la disparition de la fétidité des crachats. Bien souvent elle agit là où d'autres médicaments ont échoué, notamment la pénicilline. Il en va d'ailleurs de même pour les autres formes de suppurations pulmonaires où la sulfa-méthyl-diazine seule semble donner de meilleurs résultats que la pénicilline seule. Notons cependant que l'association des deux médicaments est souvent une formule heureuse.

- que dans l'abcès chronique et récent la sulfa-méthyl-diazine peut faire espérer une guérison fonctionnelle et clinique à peu près complète, et cela beaucoup plus surement qu'avec toute autre médication, sous réserve de la répétition du traitement à une ou deux reprises au bout d'un laps de temps suffisant.

- que dans l'abcès chronique et ancien, les pyo-scléroses la sulfa-méthyl-diazine permet d'obtenir de longues périodes de rémission où le malade peut mener une vie à peu près normale sans toutefois pouvoir obtenir une guérison anatomique.

Dans les pleurésies purulentes, aussi bien à pneumocoques qu'à streptocoques, nous avons vu l'action remarquable du traitement associé : sulfa-méthyl-diazine par voie générale et pénicilline par voie locale et générale. Ce traitement permet d'agir en même temps sur les deux éléments: pleural et parenchymateux.

C'est pourquoi nous pouvons dire en concluant que la sulfa-méthyl-diazine nous paraît constituer un progrès réel et certain dans la thérapeutique des suppurations pulmonaires aiguës et chroniques, et dans celle des suppurations mixtes qui intéressent à la fois le parenchyme pulmonaire et la plèvre.

Vu :
Le Président de Thèse

J. TAPIE.

Vu :
Le Doyen

CALVET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur
Président du Conseil d'Université :

DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE de la SULFA-METHYL-DIAZINE ou 2632 RP

CELICE - Questions cliniques d'actualité concernant les sulfamides (Presse médicale N° 43 du 20 Novembre 1943 page 637).

DUREL et Mlle ALLINNE - Circulation dans l'organisme des diazines, nouvelle série des sulfamides (Bul. de la Sté Française de dermatologie et de syphiligraphie - séance du 3/3/44. Bul. N° 2 - 4 1944).

MARTIN - SUREAU - BOURCART et BABOUT - Guérison d'une méningite à pneumocoques par la sulfa-pyrinidine après échec des traitements sulfamidés classiques (Presse médicale N° 41 du 6 Nov. 1943 p. 603).

MARTIN - SUREAU - VITTOZ - Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistante traité par la pénicilline (Bul. Sté Médicale des hôpitaux de Paris N° 11 - Décembre 1944).

MARTIN - SUREAU - VITTOZ - Anthrax de la lèvre supérieure avec trainée lymphangitique indurée de la joue traitée et guérie par la pénicilline (Bul. de la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris N° 15 1944).

MARTIN - REBOUL - Staphylococcie de la face à point de départ nasal traitée et guérie par des injections locales de pénicilline associées au traitement sulfamidé (Bul. de la Sté Médicale des Hôp. de Paris séance du 26/5/45).

DENIGES - Recherches analytiques sur de nouveaux sulfamidés : la Fontanide et la Sumédine (Bul. des Travaux de la Sté de Pharmacie de Bordeaux) fascicule 3 1944).

MICHON - ROUSSEAU - VERAIN - Méningite prolongée à pneumocoques. Sulfamidothérapie intensive par le 2632 RP (Presse Médicale N° 12 17/6/44).

MOUQUIN - MACREZ - ALISON - Septicémie à streptocoques viridans grave et prolongée chez une cardiaque. Traitement sulfamidé par le 2090 RP et le 2632 RP compliqué d'agranulocytose totale. Guérison. (Presse médicale N° 14 du 22/7/44).

MARTIN - AUBIN - KLEIN- FOUQUET - SUREAU - Rhinorrhée cérébro-spinale congénitale chez une enfant ayant présenté deux méningites à pneumocoques. Intervention chirurgicale. Guérison (Presse Médicale n° 20 du 9/12/45).

LEVADITI -MENTZER - NOURY - Action thérapeutique expérimentale du 2 - p - aminophényl-sulfamidodiméthyl-4-6-pyrimidine dans la maladie de Nicolas FAVRE de la souris (sté Biol. Séance du 14/10/44).

GUICHARD - GALLAVARDIN - PELLERAT - Méningo-encéphalite streptococcique traitée par le 2632 RP (Lyon Médical N° 42 du 15/10/44).

LIEGE et Le LOCH - Septicémie à staphylocoques dorés. Méningite. Sulfamidothérapie. Guérison (Sté de Pédiatrie de Paris. Séance du 21/11/44).

JEUNE - PELLERAT - Mme HOLZAPFEL - Mlle MURAT - La circulation des sulfamides chez l'enfant de 2 à 10 ans (Jour. Méd. de Lyon 5/11/44).

LIEGE - Les méningites à pneumocoaues chez l'enfant et leur traitement actuel (Conc. Méd. N° 51/53).

GENNES et MAROUDEAU - A propos du traitement des affections staphylococciques par la pénicilline. Administration simultanée de pénicilline et de sulfa-méthyl-diazine (Presse Méd. N° 21 16/12/44).

GATE GUILLERET PELLERAT - Deux cas d'érysipèle à staphylocoques (Sté Française de Dermatologie et de syphiligraphie, séance 14/12/44).

AUBIN - CLER - SUREAU - Méningite autogène par méthyl-diazine. Avantages de ce traitement (Presse Médicale du 17/3/45).

GENNES - MAROUDEAU - CHARTREIN - BASSET - Méningite à pneumocoques traitée par la méthyl-diazine. Rechute et guérison (Bul. Sté Médicale des hôpitaux de Paris, séance du 19/1/45).

DECOURT - SOUILLARD - CHATEAU - Méningite à bacille pyocyanique. Traitement par la méthyl-diazine. Guérison (Sté Méd. Hôp. de Paris , séance du 12/1/45).

GENNES - Méningite cérébro-spinale traitée par la méthyl-diazine. Néphrite hématurique bénigne consécutive (Presse Médicale du 3/2/45).

GENNES - Méningite à pneumocoques guérie par des doses moyennes de méthyl-diazine (Sté Médicale Hôpitaux de Paris séance du 10/1/45).

GENNES - MAROUDEAU - LAROCHE - COURPARET - Méningite cérébro-spinale par la méthyl-diazine. Hématurie. Guérison (B. Hcc. Méd. Hôpitaux de Paris 19/1

ALBEAUX - FERNET - A propos de nouveaux sulfamides (Journ. des Prat. N° 5 20/2/45).

DONZELOT - DURUPT - Septicémie à staphylocoque traitée et guérie par la pénicilline. (Presse Médicale du 17/2/45).

BLENCHMANN et CAZNE - Traitement d'une méningite à méningocoques chez un nourrisson de 13 mois par association solufontamide intra-musculaire et 2632 RP per os (Rev. Médicale Française , 4 avril 1945).

NITTI - COSAR - BOYER - Activité anti-microbienne des sulfamido-diazines (Annales de l'Institut Pasteur N° 3 - 4 Mars et Avril 1945).

MULLER - MONNIER - BOIS - Quelques cas d'infections graves traitées par le 2632 RP. (Presse Médicale du 25/8/45).

TAPIE - LAPORTE - PINEL et LACROIX - Traitement de 8 cas d'abcès du poumon par la sulfa-méthyl-diazine. Soc. Anatomo-Clinique. Thèse de Toulouse, 25 janvier 1946.

GALY Max - Sulfamidothérapie par les diazines (expérimentation plus particulière de la sulfa-méthyl-diazine ou 2632 RP) Thèse Paris 1945).

OGER - Les accidents urinaires au cours du traitement par la sulfa-méthyl-diazine. (Thèse Médicale Paris 1945).